

Aus der Strahlen- und Poliklinik
im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. R. Felix

STUDIE ZUR BOLUSGEOMETRIE UND -DYNAMIK
NACH INTRAVENÖSER KONTRASTMITTELAPPLIKATION

Untersuchung mit Hilfe eines neuen digitalen
serienradiographischen Verfahrens (Chronogramm)

Inaugural—Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christiane Pfretzschner
aus Hildesheim

1903



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548822_0059

Aus der Strahlen- und Poliklinik im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. R. Felix

**STUDIE ZUR BOLUSGEOMETRIE UND -DYNAMIK
NACH INTRAVENÖSER KONTRASTMITTELAPPLIKATION**

**- Untersuchung mit Hilfe eines neuen digitalen
serienradiographischen Verfahrens (Chronogramm) -**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christiane Pfretzschner

aus Hildesheim

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Claus Claussen

Korreferent: Professor Dr. H. Witt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. Februar 1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINFÜHRUNG	5
1.1 Grundlagen und Anwendung der digitalen Subtraktionsangiographie	7
1.2 Grundlagen und Anwendung der dynamischen Computertomographie	9
1.3 Digitales Radiogramm - Topogramm	11
1.4 Digitales Serienradiogramm - Chronogramm	14
1.4.1 Prinzip der Bildgewinnung	14
1.4.2 Auswerteschritte	16
1.4.3 Technische und physikalische Parameter	23
1.4.4 Klinische Anwendungsmöglichkeiten	25
1.5 Kontrastmittel in der Computertomographie	27
1.5.1 Chemische Eigenschaften	27
1.5.2 Physikochemische Eigenschaften	31
1.5.3 Pharmakodynamik und Nebenwirkungen	33
2. METHODE UND MATERIAL	34
2.1 Klinische Untersuchungen zur Bolusgeometrie und -dynamik	34
2.1.1 Patientengut	34
2.1.2 Untersuchungs- und Meßvorgang	34

2.1.3	Kontrastmittelapplikation und verwendete Kontrastmittel	35
2.1.3.1	Injektionsort	36
2.1.3.2	Injektionsgeschwindigkeit	36
2.1.3.3	Injektionsvolumen	37
2.1.3.4	Nachinjektion von Kochsalzlösung	37
2.1.3.5	Herzfrequenz	37
2.1.4	Auswerteparameter	38
2.1.5	Ergebnisse	39
2.2	Kontrastmitteluntersuchung im Tierexperiment mit Hilfe des Chronogrammes	45
2.2.1	Methodik	45
2.2.2	Ergebnisse	47
3.	DISKUSSION	48
4.	ZUSAMMENFASSUNG	52
5.	LITERATURVERZEICHNIS	53

1. EINFÜHRUNG

Die zunehmende Anwendung der Computertechnik innerhalb der radiologischen Untersuchungsverfahren führte in den letzten 10 Jahren zu weitreichenden Veränderungen in der Röntgendiagnostik.

Seit den ersten Berichten über computertomographische Untersuchungen des Schädels 1973 (12) ging die Entwicklung der Computertomographiegeräte über verschiedene Stadien. Sowohl schnellere Aufnahme- und Bildrekonstruktionszeiten als auch ein verbessertes räumliches Auflösungsvermögen führten zu den CT-Scannern der 3. und 4. Generation mit Aufnahmezeiten von 1 bis 5 Sekunden, die den Anforderungen der medizinischen Diagnostik bereits in hohem Maße genügen.

Die Weiterentwicklung besonders der Ganzkörpertomographen veranlaßte verschiedene Arbeitsgruppen, sich verstärkt mit der Anwendung von Kontrastmitteln zu befassen. Die Kontrastmittelapplikation ist für die Diagnostik von Hirnläsionen unumstritten, wurde für den Einsatz im Bereich des Abdomens aber divergent diskutiert (13).

Die Anwendung von Kontrastmitteln in der Computertomographie führt zu einer Anhebung des Dichtegradienten zwischen einer Läsion und dem umgebenden normalen Gewebe, was eine verbesserte Erkennbarkeit der Läsion und die Möglichkeit artdiagnostischer Hinweise beinhaltet. Im Rahmen der dynamischen Computertomographie kann die Dynamik des Kontrastmitteleinstroms nach intravenöser Applikation eines Kontrastmittelbolus in Gefäßen und Organen beobachtet und durch Zeit-/Dichtemessungen qualitativ und quantitativ erfaßt werden (6,13,17).

Mit der kürzlich erfolgten Einführung der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) in die radiologische Diagnostik ist ein weiteres Gebiet der konventionellen Radiologie durch die Technik der digitalen Bildverarbeitung verändert worden. Auch bei diesem Verfahren ist eine genaue



Kenntnis über das Verhalten des intravenös applizierten Kontrastmittelbolus in den zu untersuchenden arteriellen Gefäßabschnitten von großer Bedeutung.

In Anbetracht der erläuterten zunehmenden Bedeutung, die die Kontrastmittelanwendung und die Technik der Bolusinjektion im Rahmen der digitalen radiologischen Untersuchungsverfahren erfahren, wurden Untersuchungen zur Bolusgeometrie und -dynamik bei intravenöser Kontrastmittelapplikation in der Bauchaorta durchgeführt.

Die Möglichkeit hierzu ergab sich an unserem Ganzkörper-Computertomographen mit Hilfe eines neuen, noch in Erprobung befindlichen digitalen Aufnahmeverfahrens, das durch schnelle digitale Aufzeichnung von Röntgen transmissionsprofilen mit hoher zeitlicher Auflösung die Erstellung genauer Zeit-/Dichtekurven ermöglicht. Dieses im folgenden genauer beschriebene Verfahren kann bei modernen Computertomographiegeräten, die die Möglichkeit zur Aufzeichnung von digitalen Radiogrammen (Topogramm) bieten, durchgeführt werden; die erhaltenen Zeit-/Dichtekurven werden als Chronogramm bezeichnet (14,15).

Mit Hilfe von Chronogrammen wurden verschiedene Parameter der Kontrastmittelapplikation variiert:

- Injektionsort
- Injektionsgeschwindigkeit
- Injektionsvolumen
- Kochsalznachinjektion

sowie im Tierversuch unterschiedliche Kontrastmittelarten untersucht:

- ionische Kontrastmittel
- nichtionische Kontrastmittel

Die durchgeführte Studie soll dazu beitragen, die Kontrastmittelanwendung in den genannten Untersuchungsverfahren im Sinne einer optimalen, nicht maximalen Diagnostik zugunsten des Patienten zu modifizieren und zu optimieren.

1.1 Grundlagen und Anwendung der digitalen Subtraktionsangiographie

Die Darstellung arterieller Organ- und Gefäßstrukturen mittels intravenöser Kontrastmittelapplikation ist eine bekannte Methode, die durch die Einführung der digitalen Bildverarbeitung im Rahmen der Computertechnik eine Neubelebung erfahren hat.

Bereits Mitte der 70er Jahre veröffentlichten Kruger, Mistretta und Mitarbeiter (19) neben anderen Arbeitsgruppen Berichte über die Anwendung der digitalen Subtraktionstechnik zur Sichtbarmachung geringster Dichteunterschiede in den verschiedensten Gefäßregionen des Körpers (3,4,8,11,21,25,29). Der Einsatz digitaler Verfahrenstechnik gibt in verstärktem Ausmaß die Möglichkeit zur Anwendung intravenöser Techniken zur Arteriendarstellung bei gleichzeitiger Reduktion der Kontrastmitteldosis, da bereits geringe Kontrastdichten im Blut zu erfassen sind (25).

Das Prinzip der digitalen Bildverarbeitung beruht auf der Umwandlung analoger, von Röntgenbildverstärker und Röntgenfernsehanlage gelieferter Videosignale in Helligkeitswerten zugeordnete Digitalwerte. Bei der Echtzeitverarbeitung (on-line-Auswertung) erfolgen Digitalisierung, Subtraktion und Verstärkung der gelieferten Videosignale sofort, so daß der Untersucher den Ablauf während der Untersuchung auf dem Monitor verfolgen kann. Gleichzeitig kann aber auch eine Zwischenspeicherung der Signale der Röntgenfernsehanlage vorgenommen werden, mit der eine offline-Verarbeitung im Anschluß an die eigentliche Untersuchung möglich

wird. Durch fortlaufende Integration der Fernsehbilder erhält man Speicherbilder, die rauschärmer sind. Diese können beliebig abgerufen werden. Für den eigentlichen Subtraktionsvorgang benötigt man ein Leerbild - bevor das Kontrastmittel die zu untersuchende Region erreicht hat - und ein Füllungsbild in beliebiger zeitlicher Wahl. Nach erfolgter Subtraktion sind alle Signale eliminiert, die nicht von dem Kontrastmittel herrühren, d.h., störende Strukturen, wie Knochen und Luft, sind nicht mehr abgebildet. Entsprechend der Fenstertechnik in der Computertomographie erfolgt nach der Subtraktion eine digitale Verstärkung der erhaltenen schwachen Kontraste. Im Anschluß daran werden die digitalisierten Signale in analoge Videosignale zurückverwandelt und auf dem Monitor wiedergegeben, gegebenenfalls über eine Hardcopy-Einrichtung Filme belichtet und Bilder hergestellt.

Das Prinzip der Herstellung von Subtraktionsbildern impliziert in jedem Fall die Notwendigkeit der zeitlichen und örtlichen Konstanz während der Untersuchung, d.h., außer den zu erfassenden Dichteänderungen durch das Kontrastmittel müssen Veränderungen, die sich durch Patientenbewegungen oder Schwankungen der Strahlungsintensität ergeben können, möglichst gering gehalten bzw. vermieden werden. Nach dem Einschalten der Durchleuchtung und der mit Hilfe einer automatischen Injektionsspritze durchgeführten Kontrastmittelbolusinjektion wird kurz vor dem Erscheinen des Kontrastmittels im Untersuchungsbereich das Leerbild festgehalten, von dem nach erfolgter arterieller Gefäßfüllung das Füllungsbild bzw. kontinuierlich erhaltene Füllungsbilder subtrahiert werden (1).

Der geschilderte Untersuchungsablauf setzt für die Bildgewinnung im Körperstammbereich einen kooperationswilligen - und -fähigen Patienten voraus, der in der Lage sein muß, über eine gewisse Zeit seinen Atem anzuhalten und Schluckbewegungen sowie Körperbewegungen zu unterdrücken. Eine Voraussetzung, die bei herz- und kreislaufinsuffizienten Patienten häufig nicht in vollem Umfang gegeben ist und damit zu verminderter Bildqualität mit konsekutiv eingeschränkter Aussagefähigkeit führt.

Weiterhin liegen bei dem heutigen Stand der Technik die Ergebnisse der digitalen Subtraktionsangiographie - auch unter optimalen Untersuchungsbedingungen - durch die Überlagerung von Gefäßstrukturen nur etwa im Bereich einer Übersichtsangiographie (27,28).

Trotzdem wird die DSA als wenig invasive Methode die radiologischen Verfahren bereichern und ihr Stellenwert weiterhin zunehmen. Ihre unbestrittene Bedeutung liegt heute auf dem Gebiet der Darstellung der Carotiden (3,4) zur Abklärung z.B. dopplersonographischer Befunde, der Darstellung der Nierenarterien im Zusammenhang mit der Hochdruckdiagnostik (11,24,27,28), sowie der postoperativen Kontrolle von Eingriffen am Gefäßsystem, wie perkutaner transluminaler Dilatation bzw. perkutaner transluminaler Angioplastie als Methoden der interventionellen Radiologie. Außerdem ist die transvenöse Darstellung der Arterien vorzuziehen, wenn der Allgemeinzustand des zu untersuchenden Patienten sehr reduziert ist, die Zugangswege zu arterieller perkutaner Punktion nach Bypass-Operationen nicht mehr zur Verfügung stehen oder eine Arteriographie aus psychologischen Gründen nicht wünschenswert ist (1).

1.2 Grundlagen und Anwendung der dynamischen Computertomographie

Unterschiedlich dichte Gewebestrukturen innerhalb parenchymatöser Organe können aufgrund der hohen Dichteauflösung der CT sichtbar gemacht und die Dichtedifferenz bestimmt werden.

Grundsätzliche Probleme ergeben sich, wenn Größe und Dichtedifferenz umschriebener Läsionen im Vergleich zur Umgebung zu gering sind und deshalb übersehen werden können, wenn nur das Nativbild zur Verfügung steht. So sind kleine kalkdichte Areale von ca. 1 mm Durchmesser in der Leber nachweisbar, während größere Tumoren mit mehreren Zentimetern Durchmesser bei gleicher oder nur gering unterschiedlicher Dichte zum

umgebenden Gewebe nicht erkannt werden können, wenn nicht gleichzeitig organomorphologische Veränderungen vorliegen.

Die Anwendung von Kontrastmitteln, die im Bereich der Ganzkörper-CT im Gegensatz zur computertomographischen Hirndiagnostik zunächst zurückhaltend diskutiert wurde, ermöglicht die Anhebung des Dichtegradienten zwischen einer Läsion und ihrer Umgebung; dies führt zu einer entscheidend verbesserten Detailerkennbarkeit (13).

Die dynamische CT beruht auf der Forderung, eine möglichst große Anzahl von Bildern in einem kurzen Zeitabschnitt zu erstellen und neben der Morphologie auch noch die Funktion des untersuchten Abschnittes zu beschreiben. Dies gelingt durch in schneller Folge aufgenommene CT-Schichten nach Kontrastmittelapplikation, so daß der zeitliche Ablauf der Kontrastmittelanreicherung beurteilt werden kann. Für die Methode wird deshalb bei schneller Aufnahmefrequenz eine quantitative Auswertung und eine einfache flexible und reproduzierbare Bedienung gefordert (15).

Das Studium der zeitlichen Dichteveränderungen nach Kontrastmittelgabe mittels der Regions-of-interest-(ROI)Technik ermöglicht neben der Funktionsbeurteilung zum Beispiel der Niere (13) auch artdiagnostische Hinweise pathologischer Gewebsstrukturen. Es wird die Dynamik der zeitlichen Kontrastanhebung vorwiegend in der Initialphase des Kontrastmisteinstroms nach i.v. Bolusapplikation in Gefäßen und Organen beobachtet und erfaßt.

Vergleichbar der konventionellen Angiographie wird in der dynamischen CT vorwiegend die intravasale und in der Angiographie als "Parenchymphase" bezeichnete Kontrastmittelpassage durch die Kapillaren registriert. Hübener führte daher den Begriff der "Angio-CT" ein (13). Die Betrachtung der extravasalen Kontrastmittelanreicherung hat erst in der späteren Untersuchungsphase Bedeutung und ist nicht unbedingt an die sequentielle Bildaufnahme mit schnellen Geräten gebunden.

Die Bedeutung der dynamischen Computertomographie als nichtinvasives Verfahren liegt heute besonders in der Diagnostik raumfordernder Prozesse im Bereich des Abdomens, wobei Leber- und Pankreasneoplasien sowie die Metastasenleber im Vordergrund stehen. Aufgrund des unterschiedlichen Vaskularisationsgrades und der hieraus resultierenden differenten Kontrastmittelanreicherung können artspezifische Aussagen gemacht und eine Klassifizierung der pathologischen Strukturen vorgenommen werden; die differentialdiagnostischen Überlegungen werden somit zum Teil entscheidend beeinflusst, und die Indikation zu weiteren invasiven Untersuchungen, die zur Diagnosefindung herangezogen werden, ist unter Umständen nicht mehr gegeben.

Mit der Kardio-CT, die der dynamischen CT zugerechnet wird, steht neben der Echokardiographie eine weitere Methode zur Diagnostik intrakavitärer Raumforderungen zur Verfügung (7). Weiterhin ist die dynamische CT geeignet, aneurysmatische Veränderungen im Bereich der Aorta und des Myokards zu beschreiben und eine eventuelle Dissektion zu identifizieren.

Weiterhin führt die Anwendung der Serien-CT bei der Abklärung pathologischer Prozesse im Bereich des Gesichtsschädels zu einer Verminderung des chirurgischen Risikos ohne die Durchführung einer häufig superselektiven Angiographie (6).

1.3 Digitales Radiogramm - Topogramm

Moderne Computertomographen verfügen über eine Zusatzeinrichtung, die die Möglichkeit zur Herstellung von Übersichtsaufnahmen gibt und als digitale Radiographie bezeichnet wird.

Es wird eine dem konventionellen Röntgenbild vergleichbare Summationsaufnahme gewonnen (in a.-p. oder lateraler Projektion). Bei dieser Aufnahmetechnik stehen die Röntgenröhre und der Detektor des Ganzkörper-tomographen (Somatom, Siemens) fest, während der Patient mit gleichmäßigem Vorschub durch die Geräteöffnung transportiert wird (Abb. 1) und die Schwächungsprofile von dem Detektorsystem erfaßt werden. Die Darstellung des Topogramms auf dem Monitor erfolgt sofort nach Bildberechnung. Im Vergleich zur konventionellen Röntgentechnik ist die Dichteauflösung bei höherem Kontrastumfang besser, während die räumliche Auflösung geringer ist.

Übersichtsaufnahme

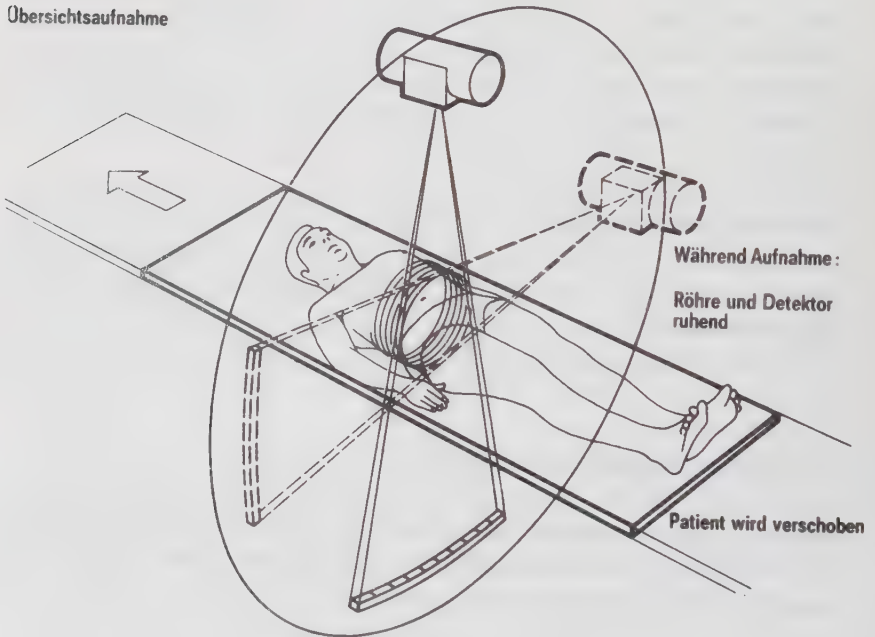


Abb. 1: Computertomographie: Übersichtsaufnahme (Topogramm)

Bei computertomographischen Untersuchungen wird mit Hilfe des Topogramms ein Überblick über die zu untersuchende Region gewonnen und z.B. die Ausgangsebene für die CT-Untersuchung festgelegt. Außerdem können Kontrastmittelreste und übermäßiger Meteorismus im Abdomen, die die Untersuchung behindern würden, von vornherein ausgeschlossen werden.

Daneben erfährt die digitale Radiographie eine eigenständige Anwendung z.B. in der Aufstellung von Bestrahlungsplänen in der Strahlentherapie (17) sowie in der exakten Festlegung der Becken- und Kindsmaße bei Verdacht auf ein Geburtshindernis aufgrund zu enger knöcherner Geburtswege (Abb. 2).

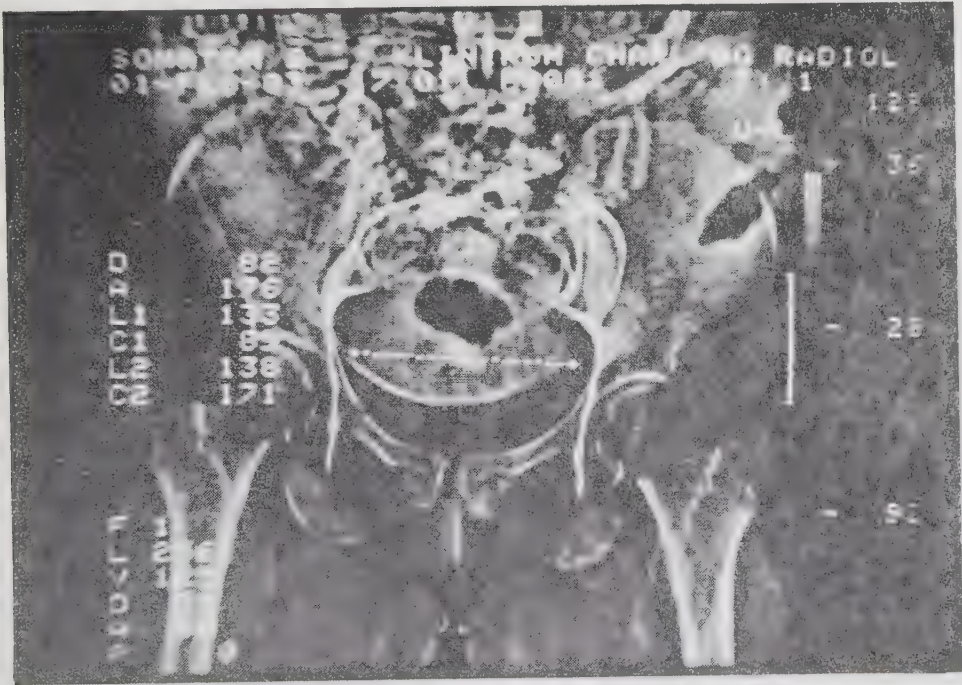


Abb. 2: A.-p.-Topogramm zur computertomographischen Festlegung der Becken- und Kindsmaße in der präpartalen Diagnostik

1.4 Digitales Serienradiogramm - Chronogramm

Die Entwicklung der digitalen Serienradiographie, die sich bisher noch nicht in der klinischen Anwendung befindet, ist eng mit der Weiterentwicklung der dynamischen Computertomographie verknüpft.

Unter der Vorstellung, die im Vergleich zu konventionellen Röntgenverfahren niedrige zeitliche Auflösung der CT-Aufnahmeserien zu verbessern, wurde der an modernen CT-Geräten vorhandene Aufnahmemodus für digitale Übersichtsaufnahmen (= digitale Radiographie - Topogramm) modifiziert (18).

1.4.1 Prinzip der Bildgewinnung

Wie bereits ausgeführt, wird bei der digitalen Radiographie der Patient kontinuierlich durch die Gantry bewegt, während die in a.-p. oder lateraler Position fixierte Röhre mit einer Frequenz bis 40 Hz gepulst wird, wobei der einzelne Puls 2 ms mißt. Die hohe Pulsfrequenz sorgt bei der Aufnahme der Radiogramme und auch der Chronogramme für eine bewegungsartefaktfreie Abbildung.

Für Chronogramm-Aufnahmen - der von dem griechischen Wort chronos = Zeit abgeleitete Begriff bezieht sich auf die zeitlichen Veränderungen, die erfaßt werden sollen - wird lediglich der Patientenvorschub ausgeschaltet. Dies erfordert nur geringfügige Änderungen der Hardware wie der Software des Gerätes und ermöglicht schnell wiederholbare Messungen des Transmissionsprofils einer Transversalschicht des Körpers mit hoher zeitlicher Auflösung. Die Profile werden in digitaler Form abgelegt.

Die Meßanordnung am Computertomographen ist so gewählt, daß ständig ein Referenzstrahl außerhalb des Objektes mitgemessen wird. Dies bedeutet

die simultane Messung von Primärintensität I_0 und der geschwächten Intensität I_i des zugehörigen Detektorelements i , und somit der Schwächung absolut mit der für die CT erforderlichen Genauigkeit. Der Schwächungswert S im Detektorelement i ist definiert als:

$$S_i = \ln (I_0/I_i).$$

In Abbildung 3 ist die bildliche Darstellung der erhaltenen Schwächungswertprofile verdeutlicht.

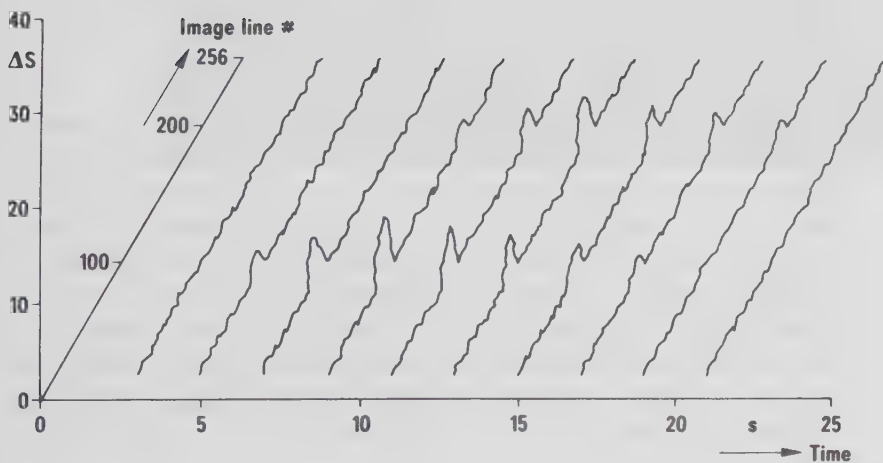


Abb. 3: Darstellungsprinzip für Chronogramm-Werte: Die Schwächungswertprofile einer Schicht bei feststehender Röhre sind gegen die Zeit aufgetragen.

Jedes Schwächungswertprofil wird in je einer Spalte der Bildmatrix abgelegt; jedem Punkt auf der y-Achse entspricht ein Detektorelement, während die x-Achse die Zeitachse darstellt. Die in jedem Bildelement dargestellte Größe ist die Schwächung, die der Röntgenstrahl, der das zugehörige Detektorelement trifft, zum Zeitpunkt t erfährt. Dies entspricht nicht einem CT-Wert, der die Dichte in einem Volumenelement darstellt. Ebenso repräsentiert das Chronogramm kein Bild im üblichen anatomischen Sinn, sondern die absoluten Schwächungswerte als Funktion der Zeit.

1.4.2 Auswerteschritte

Die Auswertung des Chronogramms ist gebunden an die vorherige Aufnahme und Speicherung der Untersuchungsschicht als CT-Bild, mit der die anatomischen Strukturen identifiziert werden können (Abb. 4).

Jedem Strukturdetail im CT-Bild ist ein Detektorelement exakt zuzuordnen, und durch die geeignete Software zeigt der Rechner des Computertomographiegerätes für jeden Strahl des Röntgenstrahlenbündels den Detektor kanal und die zugehörige Bildzeile im Chronogramm an. Jedem der 256 Meßkanäle entspricht ein Punkt auf der y-Achse, der 256 x 256 Bildmatrix, bzw. eine Zeile im Bild. Der Auswertebereich kann mit Hilfe des zugehörigen CT-Bildes genau und in den weitestmöglichen Grenzen bestimmt werden, so daß Schwächungswertprofile auch über Weichteilstrukturen, die sich im CT-Bild gut abgrenzen lassen, dargestellt werden können. Die Beziehungen zwischen CT-Bild und Chronogramm sind in Abbildung 5 dargestellt.

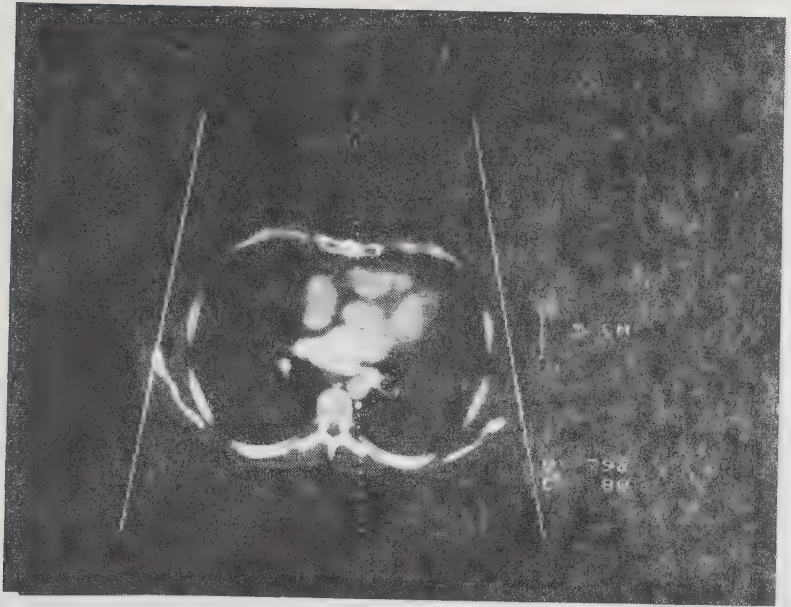


Abb. 4: CT-Bild einer Thoraxuntersuchungsschicht: Die exakte Zuordnung einer Struktur des CT-Bildes zu einem Detektorelement und der entsprechenden Bildzeile des Chronogramms erfolgt durch den Rechner des Computertomographen; hier ist die Aorta ascendens bestimmt.

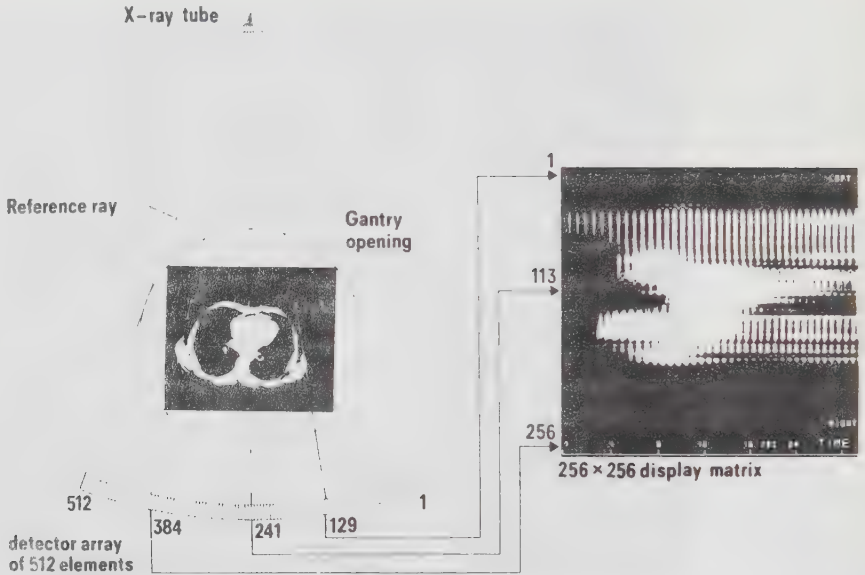


Abb. 5: Verdeutlichung der Beziehungen zwischen CT-Schicht und Chronogramm: Jedem der 256 erhaltenen Schwächungswertprofile entspricht eine der Bildspalten der x-Achse, entsprechend der Zeit in s. Die 256 Detektorelemente sind einer der Bildzeilen (y-Achse) der 256 x 256 Bildmatrix zuzuordnen.

Der erste notwendige Verarbeitungsschritt der gewonnenen Rohdaten besteht in der Subtraktion aller zeitlich invarianten, d.h. ortsfesten Untergrundstrukturen. Die Werte für die Untergrundsubtraktion werden aus den ersten Aufnahmen vor Kontrastmittelgabe gewonnen und gemittelt. Aus der Notwendigkeit der Subtraktion ergibt sich die Problematik des Verfahrens, die bei allen Subtraktionsverfahren gegeben ist und darin besteht, daß bei Bewegung des Objekts die Untergrundmaske nicht mehr gültig und kaum zu korrigieren ist. Mit der durchgeführten Subtraktion ist der dargestellte Wert nicht mehr die Schwächung, sondern die zeitliche Änderung der Schwächung:

$$\Delta S(t).$$

Diese ist bei Anwendung von Kontrastmitteln der Jodkonzentration direkt proportional und bedingt die Anwendung des Verfahrens bei den Untersuchungen zur Bolusgeometrie und -dynamik.

Der nächste Verfahrensschritt in der Auswertung besteht in der Erstellung von Dichtekurven als Funktion der Zeit über dem gemessenen Zeitabschnitt. Sowohl das gesamte Chronogramm als auch nur die Kurvenparameter können durch das Rechnerprogramm weiter gefiltert werden. Dieser Vorgang wird als Glättung bezeichnet (Abb. 6, 7 und 8).

Die Erstellung der Dichtekurven kann für jede Bildzeile des Chronogramms erfolgen; zur erhöhten statistischen Genauigkeit ist die Berechnung über mehrere Zeilen möglich. Damit ist die Kurve besser bestimmt als bei Auswertung einer einzelnen Zeile.

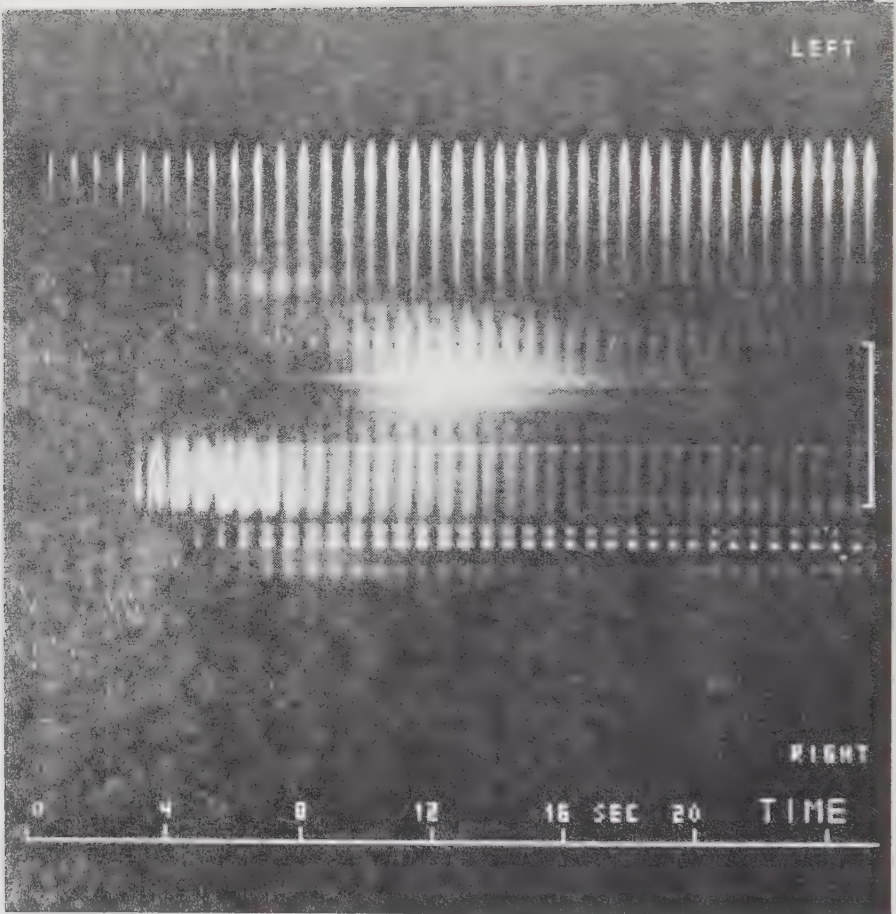


Abb. 6: Chronogramm nach Subtraktion aller invarianten Untergrundstrukturen; die Werte für die Untergrundsubtraktion werden aus den ersten Aufnahmen vor Kontrastmittelgabe gewonnen. Der Kontrastmittelbolus wird aufgrund der vermehrten Schwächung als spindelförmiges Band sichtbar, die Pulsationen der Aorta stellen sich als senkrechte Streifen dar und erlauben die direkte Ablesung der Pulsfrequenz.

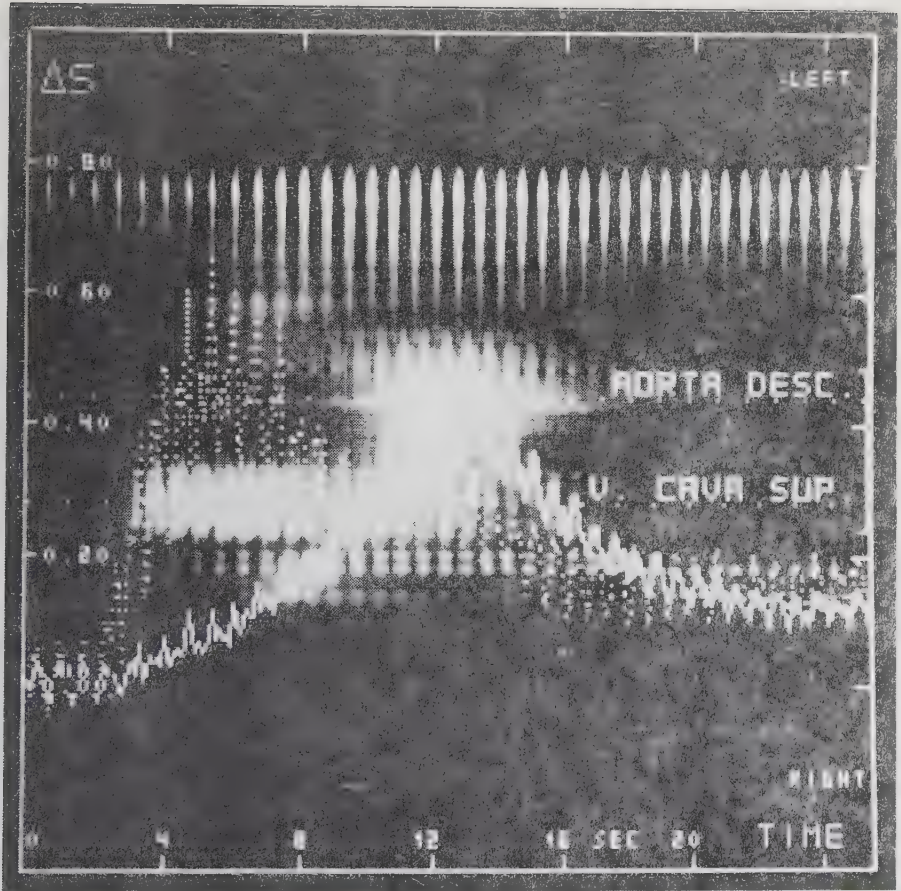


Abb. 7: Zeit-/Dichtekurven für den Kontrastmittelbolus in der Vena cava superior und der Aorta descendens, dargestellt mit Hilfe der dem Chronogramm überlagerten Schwächungswerthistogramme; der angegebene Wert entspricht der zeitlichen Änderung der Schwächung $\Delta S_i(t)$.

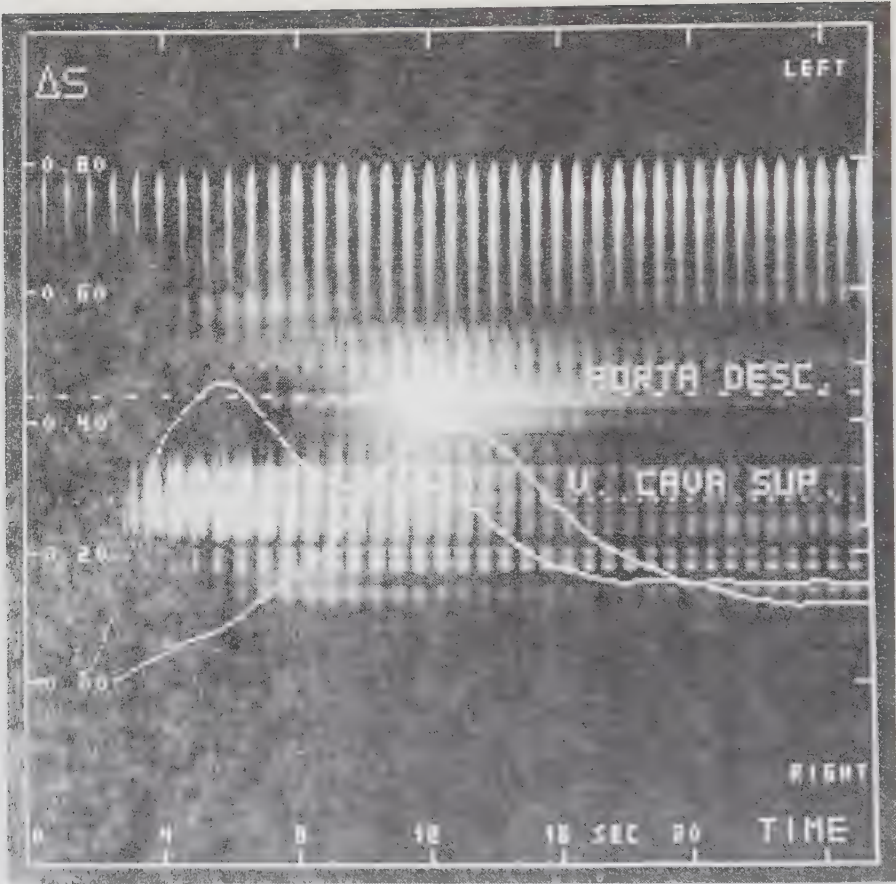


Abb. 8: Zeit-/Dichtekurven nach erfolgter Glättung; die zeitliche Verzögerung ist durch Überlagerung der Kurven als Mehrfachkurvenbild gut zu erkennen.

1.4.3 Technische und physikalische Parameter

Die Dichteauflösung oder Kontrastempfindlichkeit ist im wesentlichen bestimmt durch die Anzahl von Röntgenquanten, die im vorgegebenen Zeitintervall für den Auswertebereich vom Detektor registriert wird. Sie steigt mit hoher Eingangs-dosis, geringer Objektdicke oder großen Auswertebereichen an. Da für eine höhere statistische Genauigkeit über mehrere Zeilen entsprechend mehrere Detektorelemente und über mehrere Spalten, d.h. einen größeren Zeitbereich, gemittelt wird, wird die Ortsauflösung zugunsten der Kontrastauflösung vernachlässigt.

Die Ortsauflösung ist ein Parameter von geringerer Bedeutung für das Chronogramm, da es sich nicht um ein Bild im eigentlichen Sinn mit Darstellung anatomischer Strukturen handelt. Die Ortsauflösung ist in der Strahlenfächerebene, d.h. der axialen Körperebene, durch den Abstand der diskreten Detektorelemente bestimmt, der auf die Objektmitte projiziert ca. 1,1 mm beträgt, in Körperlängsrichtung durch die Schichtdicke von 8 mm.

Die zeitliche Auflösung des Chronogramms ergibt sich aus dem minimalen Pulsabstand von 25 ms, aus dem bei 256 Pulsen eine Untersuchungszeit von 6,1 s resultiert. Werden die Pulsabstände länger gewählt, verlängert sich die Untersuchungszeit entsprechend (Tab. 1).

Die Dosisbelastung bei Chronogramm-Untersuchungen entspricht der eines 5 s, 230 mAs CT-Scans. Der prinzipielle Unterschied liegt in der vergleichsweise homogenen Dosisverteilung in der CT und dem annähernd exponentiellen Dosisabfall im Chronogramm. Der etwas höheren Hautdosis steht eine niedrigere Dosis im Zentrum des Objekts wie auch an der Ausgangsseite gegenüber, so daß die Integraldosis bei Chronogrammen größenordnungsmäßig gleich oder etwas niedriger als bei CT-Aufnahmen anzusetzen ist (Tab. 2).

Tab. 1: Chronogramm-Untersuchungszeiten

	Pulsintervall ms	Untersuchungszeit s
1	25	6
2	50	12
3	75	18
4	100	25
5	125	32
6	150	38
7	175	45
8	200	52

Pulsdauer: 2 ms, 256 Pulse/Untersuchung

Tab. 2: Dosis in mGy für ein 20-cm-Phantom

	Oberfläche	Zentrum
Chronogramm (162 mAs)	19.6	2.4
CT-Scan (230 mAs)	12.5	3.2

1.4.4 Klinische Anwendungsmöglichkeiten

Da sich die serienradiographische Aufnahmetechnik bisher noch in Erprobung befindet, ergeben sich vorerst nur mögliche Aspekte der klinischen Anwendung, die im weiteren Verlauf hinsichtlich ihrer routinemäßigen Anwendung als zusätzliche Methode zur Computertomographie bei gezielten Fragestellungen geprüft werden müssen.

Das Chronogramm ist bei der gegebenen Güte der Meßdaten basierend auf dem hocheffizienten, streustrahlenarmen Detektorsystem vorrangig unter dem Aspekt der quantitativen Arbeit zu sehen mit dem Vorteil der problemlosen Weiterverarbeitung der digital vorliegenden Werte. Vergleichbar den angiodensitometrischen Verfahren, aber mit dem Vorteil der hohen zeitlichen Auflösung, bietet das Chronogramm die Möglichkeit der Bestimmung von Kontrastmittelbolusgeometrie und -dynamik in den großen Gefäßen sowie des Herzens. Bei bekanntem Gefäßdurchmesser, der mit Hilfe des CT-Bildes mit hoher Genauigkeit zu bestimmen ist, ist die Kontrastmittelkonzentration in dem untersuchten Gefäßabschnitt unblutig zu bestimmen. Daraus könnten Seitenvergleiche der Perfusion paarig angelegter Blutgefäße, z.B. der Arteriae carotides vorgenommen werden.

Ohne Anwendung von Kontrastmitteln ist die hochauflösende Bewegungsanalyse durch Dichtemodulation über Herz und großen Gefäßen zu nennen. Es werden auf diese Weise dem Kymogramm vergleichbare Informationen geliefert, in wesentlich detaillierterer Form als im Kymogramm, andererseits aber beschränkt auf einen begrenzten Organabschnitt (Abb. 9). Die Indikation liegt in der Beschreibung von Muskeldyskinesien (z.B. Infarkt, Vitium) und dem Nachweis fehlender oder verstärkter Pulsationen im Bereich der Pulmonalarterien und der Aorta.

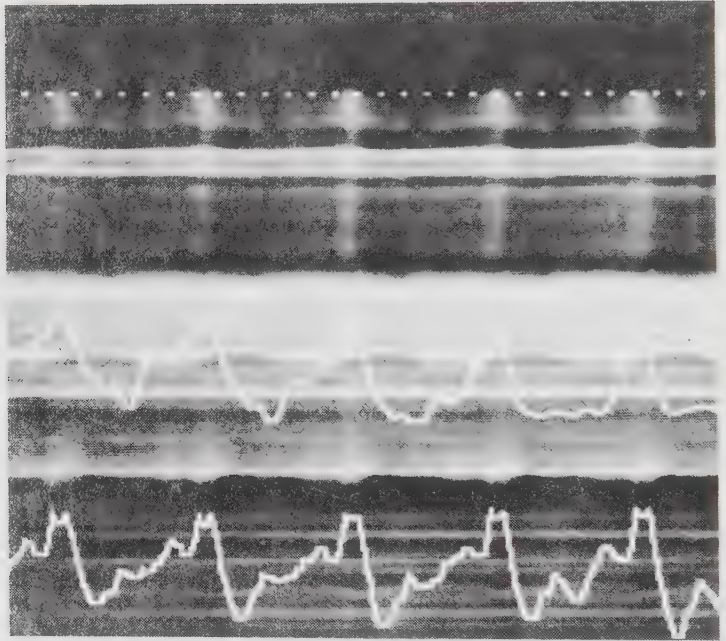


Abb. 9: Chronogramm des Herzens, vergleichbar einem Kymogramm. Die überlagerten Schwächungwerthistogramme zeigen die Dichtemodulation über dem linken (oben) und rechten (unten) Ventrikel.

1.5 Kontrastmittel in der Computertomographie

Anwendungsgebiete und Nebenwirkungen aller und somit auch der in der CT verwendeten Kontrastmittel ergeben sich aus den physikochemischen Eigenschaften, d.h. der molekularen Struktur, der eingesetzten röntgendichten Substanzen. Bei den in der Computertomographie zur Anwendung kommenden Kontrastmitteln handelt es sich im wesentlichen um intravenös zu injizierende wasserlösliche Verbindungen, die als Uro-, Angio- und Myelographika bereits in die radiologische Diagnostik eingeführt sind. Der Einsatz hepatotroper Kontrastmittel ist aufgrund ihrer hohen Plasmaalbuminbindung, die eine fast lineare Beziehung zur Toxizität hat, speziellen Fragestellungen vorbehalten.

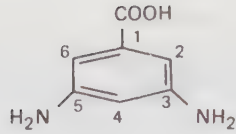
1.5.1 Chemische Eigenschaften

Systematisiert lassen sich alle Kontrastmittel als trijodierte monomere oder hexajodierte dimere Abkömmlinge der Diaminobenzoesäure oder der Aminoisophthalsäure bezeichnen (Abb. 10a).

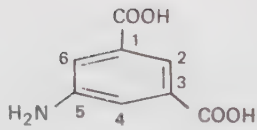
Die Substitution des Benzolringes durch 2,4,6-Jodierung bedingt die Röntgendichte des Moleküls.

Die Modifikation der Seitenketten R_1 und R_2 verändert die hydrophilen bzw. lipophilen Eigenschaften des Moleküls und beeinflusst damit die Pharmakokinetik und -dynamik.

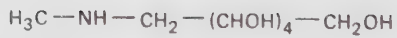
Über die Carboxylgruppen in C_1 erfolgt im Fall der ionischen Kontrastmittel die Salzbildung, vorzugsweise mit den Basen Na^+ und/oder Meglumin; Meglumin ist die INN-Bezeichnung für N-Methylglucamin. Nichtionische Kontrastmittel erhält man durch Säureamidbildung an der Carboxylgruppe mit organischen stickstoffhaltigen Basen, die aufgrund weiterer vorhandener Hydroxylgruppen die hydrophilen Eigenschaften verbessern.



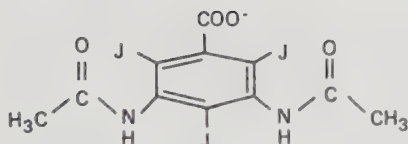
Diaminobenzoessäure



Aminoisophthalsäure



N-Methylglucamin

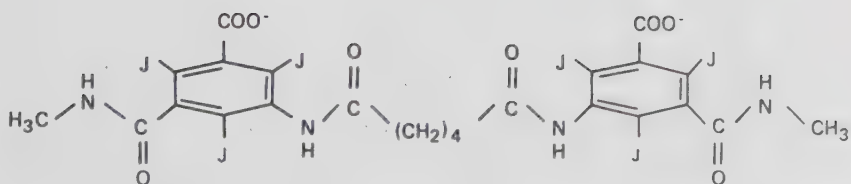


Amidotrizoesäure (INN)

= Urogratin^R (Na⁺/M⁺)

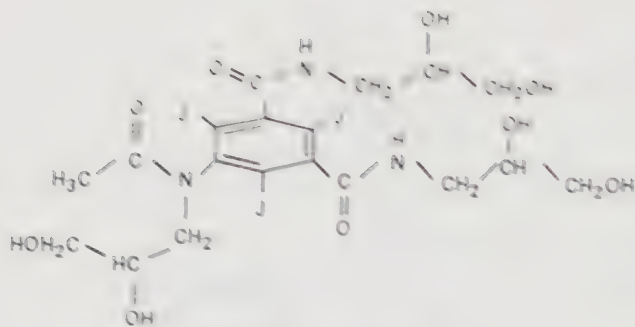
= Angiografatin (M⁺)

Abb. 10b:



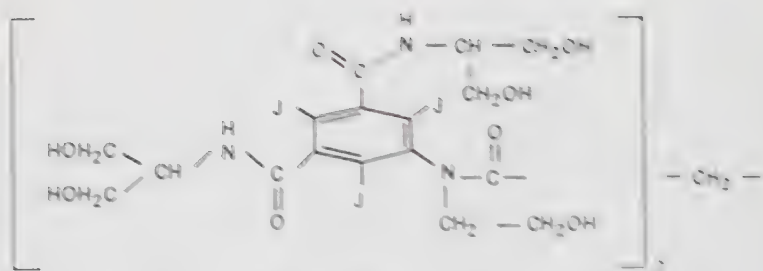
Jocarminsäure (INN) = Dimer X^R (M⁺)

Abb. 10c:



Iohexol (INN) = Omnipaque®

Abb. 10d:



Iohexol (INN)

Abb. 10e:

Daß auf diese Weise modifizierte Grundmolekül führt zur Klassifizierung der gebräuchlichsten nephrotopen Kontrastmittel in:

1. Ionische Kontrastmittel

1.1. Ionische monomere Natrium- bzw. Megluminsalze der Diaminobenzoesäure oder Aminoisophthalsäure (Abb. 10b)

1.2. Ionische dimere Natrium- bzw. Megluminsalze der Diaminobenzoesäure oder Aminoisophthalsäure (Abb. 10c)

und

2. Nichtionische Kontrastmittel

2.1. Derivate der Diaminobenzoesäure

2.2. Derivate der Aminoisophthalsäure, als Monomere (Abb. 10d) oder Dimere (Abb. 10e)

1.5.2 Physikochemische Eigenschaften

Zu den wichtigsten Mechanismen für die unspezifische Bindung von Pharmaka an normale körpereigene Proteine gehört die hydrophobe Bindung, so daß der Verteilungskoeffizient von Kontrastmitteln, der das Maß für Lipophilie darstellt, ein wegweisender Parameter für die Toxizität ist. Nach Lesser (29) bestehen proportionale Beziehungen zwischen der Kontrastmittel-Albuminbindung und der akuten Toxizität, Levitan und Papoport (30) sehen eine verbesserte in-vivo-Verträglichkeit mit zunehmender Hydrophilie. Über die Bestimmung des Verteilungskoeffizienten in einem System aus Wasser und einer mit Wasser nicht mischbaren organischen Flüssigkeit können bei definiertem pH-Wert abschätzende Vergleiche zwischen den strukturell unterschiedlichen Kontrastmitteln vorgenommen werden.

Entscheidenden Einfluß auf die Verträglichkeit und Nebenwirkungsrate von Kontrastmitteln übt die Osmolalität aus. Osmolalität ist definiert als Osmol (osm) pro kg Wasser und kann im Fall der idealen Lösung aus der Molalität und dem Dissoziationsgrad der gelösten Substanz bestimmt werden. Die Osmolalität des Serums beträgt bei 38 °C 291,2 mosm/kg H₂O, d.h. ca. 300 mosm. Ionische Kontrastmittel haben eine Osmolalität von bis zu 2100 mosm/kg Wasser, d.h., sie führen aufgrund ihrer Hypertonizität zu einer erheblichen Flüssigkeitsverschiebung in den intravasalen Raum mit konsekutiver Plasmavolumenzunahme, abzulesen am Abfall des Hämatokrits. Ebenso wird eine osmotische Schrumpfung der Erythrozyten zu minderverformbaren Echinozyten hervorgerufen, die entscheidend zur Verschlechterung der Mikrozirkulation (sludge-Phänomen) mit Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstands beiträgt. Die Entwicklung moderner Kontrastmittel, deren Osmolalität im Bereich der Serumosmolalität liegt, ist ein wichtiger Fortschritt zur Verbesserung der Röntgenkontrastmittelverträglichkeit. Erreicht wird dies erstens durch die Synthese nicht-ionischer Moleküle, bei denen das Verhältnis von Jodatomen zu osmotisch aktiven Partikeln 3:1 bzw. 6:1 ist, oder durch Bildung dimerer ionischer Verbindungen mit einem Verhältnis von 6:3 statt 3:2 wie bei klassischen ionischen Verbindungen.

Ein weiterer die Häodynamik beeinflussender Parameter ist die Viskosität η , wie aus dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz hervorgeht. Die Viskosität ist in hohem Maße temperaturabhängig und wird nach Newton durch das Verhältnis zwischen einwirkender Kraft pro Flächeneinheit (= Scherkraft) und dem zwischen zwei Schichten auftretenden Geschwindigkeitsgradienten (= Schergrad) definiert. Daraus folgt die Anwendung erhöhter Injektionsdrücke bei höher viskösen Substanzen zur Beibehaltung der gleichen Flußrate, denn mit ansteigenden Scherkräften sinkt die Viskosität.

1.5.3 Pharmakodynamik und Nebenwirkungen

Nach dem heutigen Kenntnisstand stehen die Chemotoxizität und hydrophile bzw. lipophile Eigenschaften der Kontrastmittel in direktem Zusammenhang mit den leichten bis schweren Allgemeinreaktionen, in die Kontrastmittelzwischenfälle eingeteilt werden.

Durch die bei den klassischen Kontrastmitteln vorhandene Hyperosmolalität werden kardiovaskuläre Nebenwirkungen, lokale Schmerzreaktionen an der Gefäßwand und Schädigung der Blut-Hirnschranke erklärt. Die neuen nichtionischen Kontrastmittel zeigen eine geringere Zelltoxizität und deutlich verminderte epileptogene Wirkung bei Anwendung in der Myelographie (30).

Dosierung und Konzentration des verwendeten Kontrastmittels sind wichtige Kriterien bei der Bewertung der Toxizität, ebenso die Injektionsgeschwindigkeit. Wie tierexperimentell nachgewiesen wurde, liegt die LD_{50} für intravenös applizierte Kontrastmittel bezogen auf die zugeführte Jodmenge doppelt so hoch für die neuen nichtionischen Kontrastmittel wie für die klassischen ionischen Kontrastmittel (30).

Nach Elke (9) sind die Aussagen über die Nebenwirkungsrate von Bolusinjektionen gegenüber Kontrastmittelinfusionen widersprüchlich, für nephrotrope Kontrastmittel gilt hinsichtlich der Bolusinjektion aber wohl eine geringere Nebenwirkungsinzidenz.

Die prognostisch gravierendste Nebenwirkung bei Kontrastmittelgabe in der Computertomographie stellt das akute Nierenversagen dar, dessen Ursache in einer verminderten intrarenalen Durchblutung durch zunehmende Viskosität und in direkten nephrotoxischen Eigenschaften der Kontrastmittel gesehen wird.

2. METHODE UND MATERIAL

2.1 Klinische Untersuchungen zur Bolusgeometrie und -dynamik

2.1.1 Patientengut

Bis zum Dezember 1982 wurden 62 Studien zur Bolusgeometrie und -dynamik am Radiologischen Institut des Klinikums Charlottenburg durchgeführt. Davon wurden die Daten von 47 Patienten entsprechend 79 Untersuchungen ausgewertet; 15 waren aufgrund technischer oder patientenbedingter Artefakte nicht zu verwenden.

Bei den untersuchten Personen handelte es sich zum größten Teil um jüngere männliche Patienten, bei denen keine Einschränkung der Herzkreislauffunktion vorlag. Die Indikation zur Durchführung einer Computertomographie oder DSA mit Kontrastmittelgabe nach Anfertigung des Chronogramms war aufgrund der klinischen Diagnostik in allen Fällen gegeben.

2.1.2 Untersuchungs- und Meßvorgang

Die Patienten befanden sich während der Untersuchung in Rückenlage. Der Meßort lag über der Aorta abdominalis in Höhe des Abgangs der Arteriae renales und wurde durch Anfertigung computertomographischer Querschnitte in üblicher Weise festgelegt. Zur späteren Auswertung wurde diese CT-Schicht gespeichert.

Da die Untersuchungen zur Vermeidung bewegungsbedingter Artefakte bei Atemstillstand in Expirationsstellung stattfanden, wurde eine Meßzeit von 25,6 s entsprechend einem Pulsabstand von 100 ms gewählt, die von

den Patienten im allgemeinen gut toleriert werden konnte. Die Röhrenspannung entsprach 125 KV bei 230 mAs.

Für die Kontrastmittelinjektionen wurde ein Kontrastmittelinjektor mit Volumen-Flow-Steuerung verwendet (Simtrac, Siemens), der die Reproduzierbarkeit der Injektionsdaten gewährleistet und den Injektionsmodus standardisiert. Die verwendeten Kontrastmittel wurden auf Körpertemperatur (37 °C) erwärmt.

Der untersuchende Arzt befand sich während des gesamten Untersuchungsablaufs im Untersuchungsraum, um die Injektion und den Scanvorgang auszulösen sowie das Atemkommando zu geben. Vor Beginn der Studie wurde die Verzögerung des Scanbeginns zum Injektionsstart mit 2 s ermittelt.

2.1.3 Kontrastmittelapplikation und verwendete Kontrastmittel

Die Studien zur Bolusgeometrie und -dynamik werden durch Modifikation folgender Parameter durchgeführt:

- Injektionsort
- Injektionsgeschwindigkeit
- Injektionsvolumen
- Kochsalznachinjektion

Die verwendeten Kontrastmittel sind sowohl Diatrizoatmeglumin mit 306 mg J/ml (Angiografin®, Schering) als auch Diatrizoatmeglumin/Natrium in einer Konzentration von 370 mg J/ml (Urografin® 76 %, Schering).

2.1.3.1 Injektionsort

Bei 8 Patienten wird im intraindividuellen Vergleich das Bolusverhalten und das Kontrastenhancement bei zentraler und peripherer Kontrastmittelapplikation bestimmt.

Den Patienten wird zunächst in die Vena cubitalis des abgewinkelten rechten oder linken Armes über ein weitleumiges Kunststoffinjektionsbesteck (Abdocath-G-14) eine Menge von 30 ml Urografin 76 % mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 16 ml/s injiziert. Die Injektionszeit beträgt 1,87 s.

Nach Aufzeichnung des Chronogramms wird mittels Seldinger-Technik ein Angiographie-Katheter (Pigtail F7, 65 cm, 0.035 in.) in die Vena cava superior gelegt. Nach Katheterlagekontrolle erfolgt 30 min später die 2. Injektion von 30 ml Urografin 76 % bei unveränderter Injektionsgeschwindigkeit.

2.1.3.2 Injektionsgeschwindigkeit

Es werden an 18 Patienten in drei Gruppen jeweils zwei verschiedene Injektionsgeschwindigkeiten intraindividuell variiert. Folgende Flußraten werden bei peripherer Kontrastmittelapplikation (Abdocath-G-14) verglichen:

1. 8 ml/s und 4 ml/s
2. 8 ml/s und 12 ml/s
3. 8 ml/s und 16 ml/s

Bei den Gruppen 1 und 2 werden pro Injektion 50 ml Angiografine appliziert, in der Gruppe 3 kommen jeweils 30 ml Urografin 76 % zur Anwendung.

2.1.3.3 Injektionsvolumen

Unter Beibehaltung einer konstanten Injektionsgeschwindigkeit von 8 ml/s und des peripheren Injektionsortes werden bei einer Gruppe (n = 4) Kontrastmittelmengen von 60 - 90 ml (mittleres Volumen 73 ml $\pm$ 13 ml SD) appliziert und interindividuell mit einer zweiten Gruppe verglichen. Diese (n = 11) erhält Kontrastmittel in einer Menge von 30 - 50 ml (mittleres Volumen 45 ml $\pm$ 7 SD); bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um Angiografin.

2.1.3.4 Nachinjektion von Kochsalzlösung

Sechs Patienten wird bei peripherer Katheterlage eine Kontrastmittelmenge von 50 ml Angiografin mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 8 ml/s injiziert; nach 30 Minuten erfolgt die zweite Injektion unter unveränderten Bedingungen bezüglich Injektionsort und -geschwindigkeit, in der Injektionsspritze befindet sich aber neben dem Kontrastmittel noch isotonische Kochsalzlösung in einer Menge von 25 ml. Bei senkrechter Lage des Injektors überschichtet die Kochsalzlösung das Kontrastmittel und wird auf diese Weise im Anschluß an den Kontrastmittelbolus injiziert.

2.1.3.5 Herzfrequenz

In einem Kollektiv von 26 Patienten, deren Herzfrequenz zwischen 80 und 110 Schlägen pro Minute liegt, wird die Korrelation zwischen Gipfelzeit und Pulsrate geprüft; das verabreichte Kontrastmittelvolumen liegt zwischen 30 ml und 50 ml.

2.1.4 Auswerteparameter

Die Auswertung der chronographischen Untersuchungen wird mit Hilfe eines speziellen Auswerteprogramms direkt am Rechner des Somatom 2 vorgenommen.

Die aus den Meßdaten gewonnenen Dichtekurven als Funktion der Zeit (siehe 1.4.2), die dem als Spindel sichtbaren Kontrastmittelbolus im Bild überlagert werden können, haben den aus den Farbstoffverdünnungskurven bekannten Kurvenverlauf.

Mit Hilfe des Chronogramms werden folgende Meßgrößen bestimmt:

1. **Gipfelzeit**, d.h. die Zeitdauer vom Injektionsbeginn bis zum Zeitpunkt der maximalen Kontrastdichte. Die zeitliche Verzögerung von 2 s zwischen Scanstart und Injektionsbeginn wird in der Auswertung berücksichtigt.
2. **Halbwertsbreite** des Kontrastmittelbolus, d.h. die Zeitdauer der Dichteanhebung in halber Gipfelhöhe in Sekunden.
3. **Maximale Kontrastdichte** in absoluten Schwächungswertdifferenzen ΔS .

Die statistische Auswertung erfolgt im intraindividuellen Mittelwertvergleich ($\pm$ SD) unter Anwendung des Student-t-Tests.

2.1.5 Ergebnisse

1. Die Applikation des Kontrastmittels in die obere Hohlvene verkürzt im Vergleich zu der peripheren Injektion die Gipfelzeit statistisch signifikant um im Mittel 2,3 s ($p < 0,01$); ebenfalls statistisch signifikant ist die Steigerung der maximalen Kontrastdichte um 30 % ($p < 0,01$) (Tab. 3, Abb. 11).
2. Die intraindividuelle Modifikation der Injektionsgeschwindigkeit zeigt, daß im Vergleich der Flußraten von 4 ml/s und 8 ml/s der Kontrastgipfel bei der niedrigeren Geschwindigkeit um 15 % vermindert ist ($p < 0,01$) und die Gipfelzeit um 7,6 s verspätet erreicht wird.

Die Verzögerung der Gipfelzeit zwischen den Injektionsgeschwindigkeiten 8 ml/s und 12 ml/s beträgt 1,7 s ($p < 0,01$); der Unterschied zwischen 8 ml/s und 16 ml/s Injektionsgeschwindigkeit beträgt 2,4 s ($p > 0,05$). Für diese Injektionsgeschwindigkeiten konnte ein signifikanter Anstieg der maximalen Kontrastdichte nicht nachgewiesen werden (Tab. 4, Abb. 12).

3. Der interindividuelle Vergleich von zwei Gruppen, die unterschiedliche Kontrastmittelmengen erhalten haben, zeigt, daß mit zunehmendem Volumen der maximale Kontrastgipfel später erreicht wird ($p < 0,05$) und die erreichte Kontrastdichte statistisch signifikant höher liegt ($p < 0,01$) (Tab. 5, Abb. 13).
4. Eine Nachinjektion von Kochsalzlösung führt nicht zu einer statistisch signifikanten Veränderung der Bolusgeometrie im arteriellen Gefäßsystem, ebenso ist ein Einfluß auf die maximale Kontrastanhebung nicht nachweisbar (Tab. 6, Abb. 14).

Injektionsort	Erscheinungszeit (s)	Gipfelzeit (s)	Halbwertsbreite (s)	max. Kontrastdichte (ΔS)
V. cubitalis	8.2 ± 1.8	12.4 ± 2.8	5.9 ± 2.5	0.13 ± 0.05
V. cava sup.	6.7 ± 1.2	8.4 ± 2.3	5.5 ± 2.2	0.20 ± 0.04
	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p > 0.05$	$p < 0.01$

N = 8, intraindividueller Mittelwertvergleich $\pm$ SD
30 ml Urografin 76%, Injektionsgeschwindigkeit 16 ml/s

Tab. 3

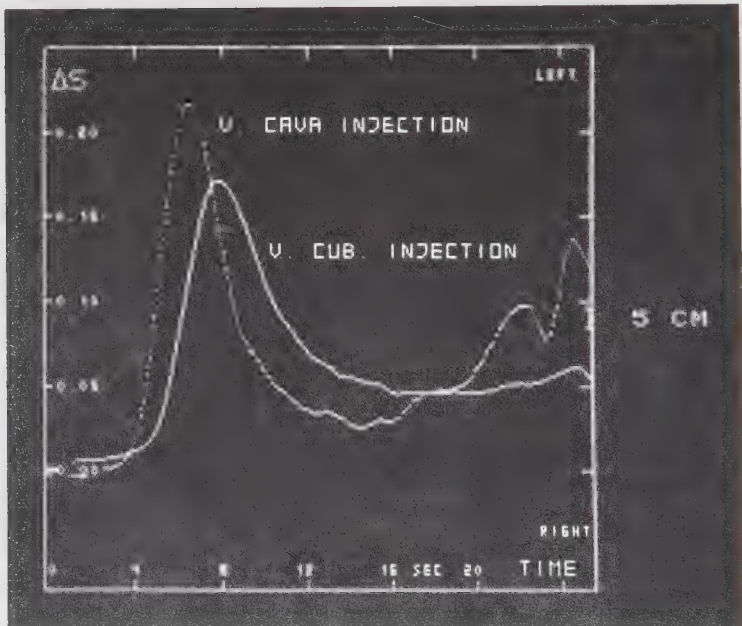


Abb. 11

Injektionsgeschwindigkeit	Gipfelzeit (s)	max. Kontrastdichte (ΔS)	
4 ml/s	21.8 ± 0.6	0.13 ± 0.01	N = 6
8 ml/s	14.2 ± 1.3	0.15 ± 0.01	50 ml Angiografin peripher
	$p < 0.01$	$p < 0.01$	
8 ml/s	13.9 ± 0.9	0.11 ± 0.02	N = 6
12 ml/s	12.2 ± 0.8	0.12 ± 0.01	50 ml Angiografin peripher
	$p < 0.01$	$p > 0.05$	
8 ml/s	15.3 ± 5.2	0.20 ± 0.14	N = 6
16 ml/s	13.0 ± 1.5	0.14 ± 0.12	30 ml Urografen 76% peripher
	$p > 0.05$	$p > 0.05$	

intraindividueller Mittelwertvergleich $\pm$ SD

Tab. 4

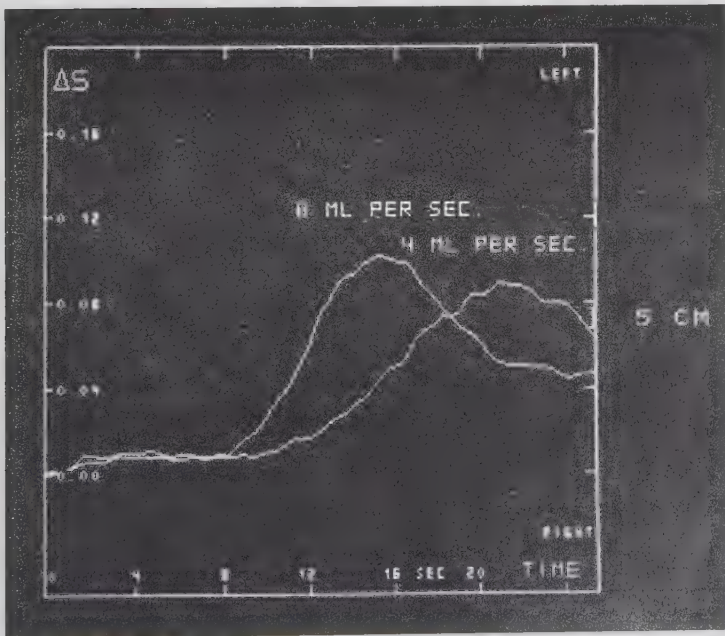


Abb. 12

Injektions- volumen	Gipfelzeit (s)	max. Kontrast- dichte (ΔS)	
60–90 ml $\bar{x}$ 73 ml $\pm$ 13	16.8 $\pm$ 2.2	0.25 $\pm$ 0.09	N = 4 Angiografin 8 ml/s peripher
35–50 ml $\bar{x}$ 45 ml $\pm$ 7	14.3 $\pm$ 2.3	0.17 $\pm$ 0.04	N = 11 Angiografin 8 ml/s peripher
	p < 0.05	p < 0.01	

interindividueller Mittelwertvergleich $\pm$ SD

Tab. 5

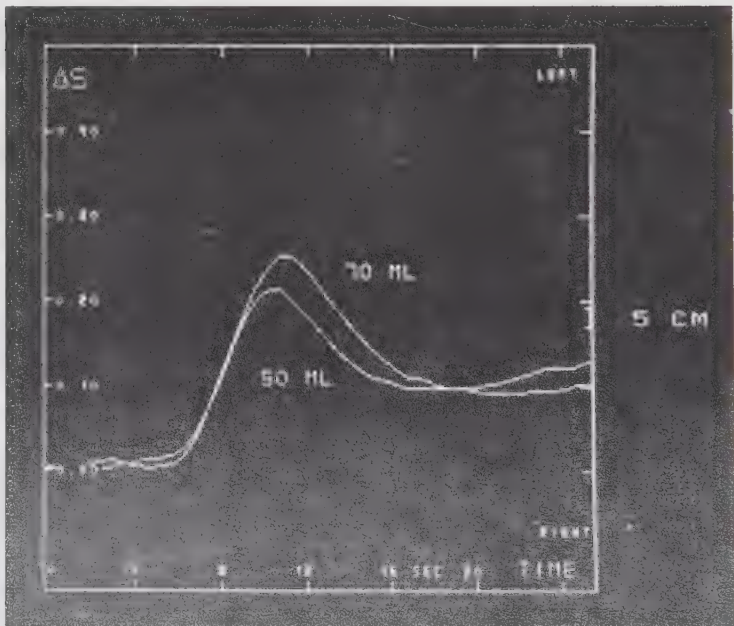


Abb. 13

Kochsalz-nachinjektion	Gipfelzeit (s)	Bolusbreite (s)	Halbwertsbreite (s)	max. Kontrastdichte (ΔS)
25 ml	14.0 ± 2.0	11.9 ± 2.8	8.0 ± 2.6	0.19 ± 0.1
%	13.9 ± 1.8	13.0 ± 0.8	8.3 ± 0.4	0.20 ± 0.16
	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$

N = 6, intraindividueller Mittelwertvergleich $\pm$ SD
 Angiografin, Injektionsgeschwindigkeit 8 ml/s peripher

Tab. 6

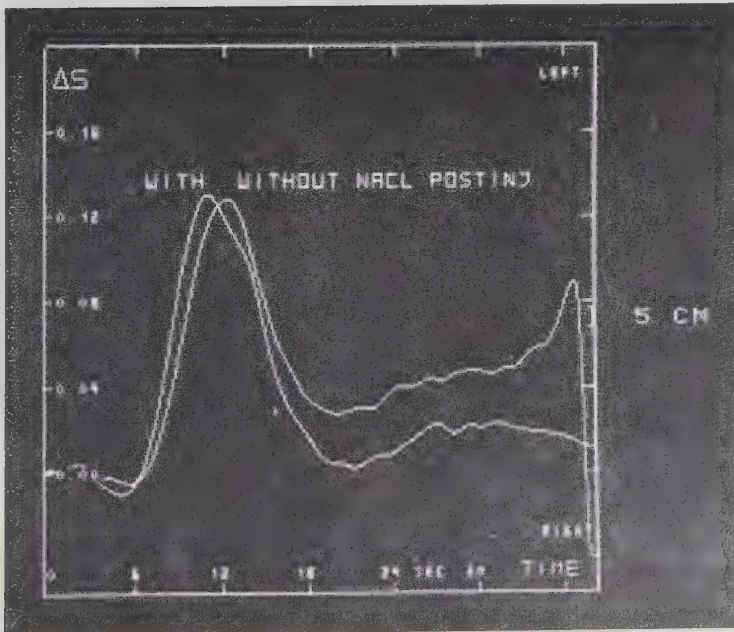


Abb. 14

5. Die Korrelation zwischen der Herzfrequenz und dem Erreichen der Gipfelzeit ist statistisch signifikant ($r = 0,68$, $p < 0,05$), d.h., je höher die Herzfrequenz ist, desto früher ist der Kontrastgipfel zu erwarten (Abb. 15).

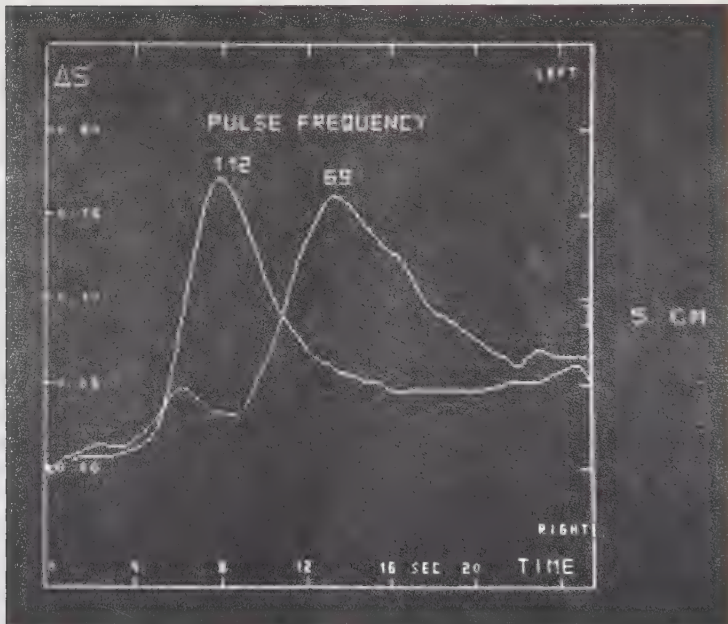


Abb. 15

2.2 Kontrastmitteluntersuchung im Tierexperiment mit Hilfe des Chronogrammes

Es wird im Tierexperiment geprüft, ob zwischen Kontrastmitteln mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften signifikante Veränderungen in Bolusgeometrie und -dynamik sowie maximaler Kontrastanhebung erkennbar sind.

2.2.1 Methodik

Acht braunen Hasenkaninchen werden im intraindividuellen Versuch folgende Kontrastmittel verabreicht:

1. Urografin® 76 % (INN: Amidotrizoesäure, 370 mg J/ml, Schering AG), das als ionisches monomeres Salz eine Osmolalität von 2100 mosm/kg H₂O aufweist;
2. Omnipaque® (INN: Iohexol, 350 mg J/ml, Schering AG), dessen Osmolalität 880 mosm/kg H₂O beträgt;
3. Iodecol (INN, 350 mg J/ml, Schering AG), ein bisher nicht im Handel befindliches, annähernd blutisotones, nichtionisches dimeres Kontrastmittel (Abb. 10b, d, e).

Bei einem durchschnittlichen Gewicht der Tiere von 3 kg werden jeweils 3 ml Urografin 76 % appliziert. Wegen der vorauszusetzenden Jodgeleichheit erhalten die Tiere konsekutiv von den beiden folgenden Kontrastmitteln 3,15 ml; die Reihenfolge, in der die Substanzen verabreicht werden, ist wechselnd. Mit einer Flußrate von 1 ml/s erfolgt die Injektion der auf 37 °C erwärmten Kontrastmittel über eine Kunststoffkanüle (Abbocath-G-20) in die Ohrtrandvene des Tieres.

Da die Anfertigung des Chronogramms in Apnoe erfolgt, werden die Tiere nach Sedierung mit Ketamine und Narkoseeinleitung durch Pentobarbital tracheotomiert und anschließend nach Relaxation mit Succinylcholin über einen Endotrachealtubus beatmet. Die Tiere befinden sich in Rückenlage in einer speziell angefertigten Plexiglasröhre, die in der Gantry des Computertomographen aufgestellt ist (s. Abb. 16).

Die Untersuchungsebene wird mit Hilfe einer CT-Schicht festgelegt und entspricht dem oberen Abdomen, die Auswertung erfolgt über der Aorta abdominalis. Gleichzeitig mit dem Scanstart wird die Beatmungspumpe für den Untersuchungszeitraum von 12 s ausgeschaltet. Nach erfolgter Applikation aller drei Kontrastmittel werden die Tiere mit einer Überdosis Pentobarbital getötet; zwei Tiere sterben bereits während der vorbereitenden Präparationen.

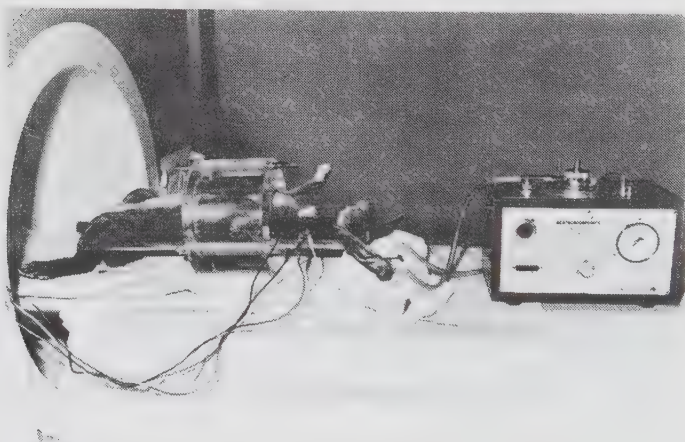


Abb. 16: Versuchsaufbau für die tierexperimentelle Studie mit Hilfe des Chronogramms

2.2.2 Ergebnisse

Signifikante Veränderungen in Bolusgeometrie und -dynamik sind bei den in ihren physikochemischen Eigenschaften unterschiedlichen Kontrastmitteln nicht nachweisbar.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (1. Faktor: Kaninchen, 2. Faktor: Kontrastmittel). Für keinen der bestimmten Parameter: Erscheinungszeit, Gipfelzeit, Halbwertsbreite, Bolusbreite und maximale Kontrastdichte konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p > 0.05$) (Tab. 7).

		Urografin 76 % Omnipaque Iodecol			
Erscheinungszeit	[s]	$\bar{x}$	1.95	2.10	1.86
n = 6					
Gipfelzeit	[s]	$\bar{x}$	5.16	5.28	4.95
n = 6					
Halbwertsbreite	[s]	$\bar{x}$	3.93	4.30	4.30
n = 6					
Bolusbreite	[s]	$\bar{x}$	7.71	7.86	7.78
n = 6					
Max. Kontrastdichte	[ΔS]	$\bar{x}$	0.10	0.10	0.09
n = 6					
			$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$

Tab. 7

3. DISKUSSION

Kontinuierliche Dichtemessungen mit hoher zeitlicher Auflösung und ausreichender Genauigkeit durchführen zu können, ist die Voraussetzung zur exakten und quantifizierbaren Bestimmung des Kontrastmittelbolusverhaltens in den arteriellen Gefäßen. Diese Möglichkeit wird durch die digitale Serienradiographie eröffnet. Die mit dem neuen Verfahren durchgeführte Studie liefert grundlegende Erkenntnisse über die Bolusgeometrie und -dynamik in der Bauchaorta, die die Kontrastmittelanwendung in der digitalen Subtraktionsangiographie und der dynamischen Computertomographie beeinflussen.

Die Ergebnisse der Studie, in der verschiedene Injektionsparameter variiert wurden, zeigen, daß bei zentraler Applikation des Kontrastmittels in die Vena cava eine um 30 % höhere Kontrastdichte erreicht wird als mit peripherer Injektion; gleichzeitig verkürzt sich die Gipfelzeit signifikant.

Seit Einführung der DSA als wenig invasive Methode in die radiologische Diagnostik wird die Frage nach dem Injektionsort aufgeworfen und divergent diskutiert. Zu Beginn der klinischen Anwendung wurde der zentralen Applikation des Kontrastmittels der Vorzug gegeben. Mistretta et al. (21) betonen die Tatsache, daß bei zentraler Katheterlage das Risiko der Extravasation und des Kontrastmittelrefluxes in die Hals- und Mediastinalgefäße nicht gegeben sei, während Seyferth et al. (27,28) neben der möglichen Venenruptur auch eine ungenügende Bildqualität angeben und deshalb das transfemorale Vorgehen bevorzugen. Andere Autoren (4,8) benutzen routinemäßig den peripheren Zugang für die DSA-Untersuchungen.

Das Ergebnis dieser Studie über den Vergleich zwischen zentraler und peripherer Kontrastmittelanwendung ist eine quantitative Aussage. Es bleibt zu prüfen, inwieweit das Ergebnis bei der derzeit qualitativ-visuell durchgeführten Auswertung der DSA-Bilder nachzuvollziehen ist,

d.h., ob in der klinischen Routinediagnostik die Notwendigkeit zur Beibehaltung der hohen Kontrastdichte während einer zentralen Kontrastmittelinjektion besteht.

Vorläufige DSA-Untersuchungen (Angiotron, Siemens AG) zu dieser Fragestellung wurden im Klinikum Charlottenburg durchgeführt und ergaben für die periphere Injektion keine signifikante Verschlechterung der Detailerkennbarkeit im Bereich der Nierenarterien. Ein entsprechendes Ergebnis bezüglich der qualitativen Auswertbarkeit von DSA-Bildern der Aa. carotis externa und der Carotisgabel veröffentlichten Modic et al. 1983 (22). Im Hinblick auf die zunehmende Bedeutung der DSA als Screeningmethode in der Hypertonie- und prä- sowie postoperativen Gefäßdiagnostik sollte der peripheren Kontrastmittelanwendung der Vorzug gegeben werden, denn sie stellt mit dem geringeren Material- und Kostenaufwand das den Patienten weniger belastende Verfahren dar.

Die Modifikation der Injektionsgeschwindigkeit bei gleichbleibendem Kontrastmittelvolumen ergibt für die Steigerung über 8 ml/s nur eine geringe Verkürzung der Gipfelzeit, die für die Abschätzung des Scanvorgangs in der DSA und dynamischen CT vernachlässigt werden kann. Eine Steigerung der maximalen Kontrastdichte im Untersuchungsgebiet ist dagegen in der Studie nicht nachweisbar. Damit werden die Angaben verschiedener Autoren (3,4,8,11,21,27,28) nicht bestätigt. Ursächlich ist in diesem Zusammenhang die Funktion der Lunge als Volumenpuffer zu diskutieren, ebenso wie der Anstieg des lokalen Drucks in der V. cubitalis, der zu einem Kontrastmittelrückfluß in die peripheren Venen führen kann.

Die Untersuchungen der vorliegenden Studie zeigen, daß eine Erhöhung der maximalen Kontrastdichte durch die Steigerung der Kontrastmitteldosis über eine Volumenvergrößerung erzielbar ist. Dabei ist als weiteres Ergebnis hinsichtlich des exakten "timings" zur Scanauslösung in der dynamischen CT und DSA zu berücksichtigen, daß sich mit der verlängerten

Injektionszeit auch die Gipfelzeit verzögert. Ebenso wie für die dynamische CT (13) wird von verschiedenen Autoren (3,4,8,20,21,22) eine Kontrastmittelmenge von 0,5 - 1,0 ml pro kg Körpergewicht gefordert, um eine ausreichende Kontrastierung im untersuchten Gefäßgebiet zu gewährleisten; die verabreichte Dosis liegt danach in einem Bereich zwischen 30 ml und 60 ml eines hochdosierten Kontrastmittels.

Die von Crummy et al. (8) beschriebene Methode der Nachinjektion von Kochsalzlösung im Anschluß an die Kontrastmittelapplikation wird auch von Schad et al. (26) empfohlen, da nach ihren Ergebnissen mit dieser Technik die Kontrastdichte erhöht werden kann. Die mit Hilfe des Chronogramms erhobenen Befunde stützen diese Angaben nicht, da eine signifikante Veränderung der Bolusgeometrie und -dynamik durch die Kochsalznachinjektion nicht beobachtet werden kann. Daraus resultiert, daß in der dynamischen Computertomographie und in der DSA auf die Kochsalznachinjektion zur Verbesserung des Kontrastmittelbolusverhaltens verzichtet werden kann.

Wie die Ergebnisse der durchgeführten Studie zeigen, ist für die Abschätzung der Gipfelzeit eines intravenös applizierten Kontrastmittelbolus der Injektionsort und das verabreichte Kontrastmittelvolumen, weniger die Injektionsgeschwindigkeit, in Erwägung zu ziehen. Einen weiterhin zu beachtenden Faktor stellt nach dieser Studie die Herzfrequenz des untersuchten Patienten dar, da sich mit hoher Pulsrate die Gipfelzeit verkürzt. Die gefundene Korrelation ist insgesamt relativ gering, aber statistisch signifikant und steht in Übereinstimmung mit dem Ergebnis einer Studie von Schad et al. (26), die ebenfalls eine Korrelation von Herzfrequenz und Gipfelzeit beschreiben.

Die tierexperimentellen Untersuchungen mit drei verschiedenen Kontrastmitteln, die hinsichtlich ihrer Osmolalität große Unterschiede aufweisen, konnten ein differierendes Kontrastmittelbolusverhalten nicht bestätigen. Diese beiden nichtionischen Kontrastmittel, von denen eines

erst kürzlich eingeführt wurde und eines noch gar nicht im Handel ist, zeigen trotz erniedrigter bzw. annähernd dem Serum entsprechender Osmolalität die theoretisch zu erwartende höhere Kontrastdichte bei Jodgleichheit nicht. Bereits Burbank et al. (2) kommen in ihrer vergleichenden Studie verschiedener ionischer Kontrastmittel zu dem Ergebnis, daß die Osmolalität und Viskosität der verwendeten Substanzen keinen Einfluß auf die erreichbare Kontrastdichte haben. Auch eine Auswirkung auf das zeitliche Kontrastmittelbolusverhalten in den arteriellen Gefäßen oder eine signifikante Veränderung der Bolusform wurde nicht nachgewiesen.

Damit ist die Indikation zum Einsatz der relativ teuren nichtionischen Kontrastmittel nicht im Zusammenhang mit einer verbesserten Kontrastmittelbolusgeometrie und -dynamik zu sehen. Vielmehr begründet er sich auf die - durch die veränderten physikochemischen Eigenschaften bedingten - geringeren Auswirkungen auf die Herz-Kreislauffunktion (10) und auf die geringere Toxizität.

4. ZUSAMMENFASSUNG

1. Ein signifikant höheres Kontrastenhancement bei gleichbleibender Kontrastmitteldosis wird durch die zentrale Applikation des Kontrastmittels erreicht, gleichzeitig verkürzt sich die Gipfelzeit.
2. Die Injektionsgeschwindigkeit hat bei einer Steigerung über 8 ml/s hinaus keine wesentliche Erhöhung der Kontrastdichte zur Folge, der Einfluß auf die Gipfelzeit ist nur gering.
3. Die über eine Erhöhung des Kontrastmittelvolumens erzielte Steigerung der Gesamtjoddosis führt zu einem signifikanten Anstieg der Kontrastdichte, dabei ist die Verzögerung der Gipfelzeit zu berücksichtigen.
4. Auf die Nachinjektion von Kochsalzlösung kann in der DSA und dynamischen Computertomographie verzichtet werden, da ein Einfluß auf die Bolusgeometrie und -dynamik nicht zu erkennen ist.
5. Bei der Abschätzung der Gipfelzeit ist neben dem Injektionsort und dem Kontrastmittelvolumen die Herzfrequenz zu berücksichtigen; je höher die Pulsrate, desto kürzer ist die Gipfelzeit.
6. Trotz erheblicher physikochemischer Unterschiede zwischen ionischen und nichtionischen Kontrastmitteln ist ein Einfluß auf die Bolusgeometrie und -dynamik nicht nachweisbar.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Baert, A.L., G. Marchal, G. Wilms, J. Haendle, W. Maaß, H.D. Wolf:
Computerangiographie - Intravenöse Arteriographie.
Electromedica 49 (1981) 122-131
2. Burbank, F., W.R. Brody, A. Hall und G. Keyes:
A quantitative in vivo comparison of six contrast agents by
digital subtraction angiography.
Invest. Radiol. 17 (1982) 610-616
3. Chilcote, W.A., M.T. Modic, W.A. Pavlicek, J.R. Little,
A.J. Furlan, P.M. Duchesneau und M.A. Weinstein:
Digital subtraction Angiography of the carotid arteries: A com-
parative study in 100 patients.
Radiology 139 (1981) 287-295
4. Christenson, P.C., Th.W. Ovitt, H.D. Fisher, M.M. Frost, S. Nudel-
man, H. Roehrig:
Intravenous angiography using digital video subtraction: Intra-
venous cervicocerebrovascular angiography.
Amer. J. Roentgenol. 135 (1980) 1145-1151
5. Claussen, C. und B. Lochner:
Dynamische Computertomographie - Grundlagen und klinische Anwen-
dung.
Springer, Berlin 1983
6. Claussen, C., B. Lochner, D. Köhler und D. Banzer:
Dynamische Computertomographie bei Gesichtsschädeltumoren.
Fortschr. Röntgenstr. 136,2 (1982) 144-150

7. Claussen, C., D. Köhler, M. Scharl und R. Felix:
Computertomographische und echokardiographische Diagnostik intrakardialer Raumforderungen.
Fortschr. Röntgenstr. 138,3 (1983) 296-301
8. Crummy, A.B., Ch.M. Strother, J.F. Sackett, D.L. Ergun, C.G. Shaw, R.A. Kruger, Ch.A. Mistretta, W.D. Turnipseed, R.P. Lieberman, P.D. Myerowitz, F.F. Ruzicka:
Computerized fluoroscopy: Digital subtraction for intravenous angiocardiology and arteriography.
Amer. J. Roentgenol. 135,6 (1980) 1131-1140
9. Elke, M.:
Kontrastmittel in der Röntgendiagnostik: Untersuchung, Komplikationen, Behandlung
Thieme, Stuttgart 1982
10. Higgins, Ch.B., K.H. Gerber, R.F. Mattrey, R.A. Slutzsky:
Evaluation of the hemodynamic effects of intravenous administration of ionic and nonionic contrast materials.
Radiology 142,3 (1982) 681-686
11. Hillmann, B.J., Th.W. Ovitt, M.P. Capp, E.H. Prosnitz, R.W. Osborne, J. Goldstone, C.F. Zukosky, J.M. Malone:
The potential impact of digital video subtraction angiography on screening for renovascular hypertension.
Radiology 142 (1982) 577-579
12. Hounsfield, G.N.:
Computerized transverse axial scanning.
Br. J. Radiol. 46 (1973) 1016-1022

13. Hübener, K.H. und K.J. Klott:
"Statisches" und dynamisches Kontrastmittelenhancement der Körperstamm-Computertomographie.
Fortschr. Röntgenstr. 133,4 (1980) 347-354
14. Hübener, K.H., H.O.F. Metzger und W. Kalender:
Erste klinische Erfahrungen mit der schnellen digitalen Aufnahme von Röntgentransmissionsprofilen beim Menschen ("Chronogramm").
CT-Sonographie 2 (1982) 83-91
15. Hübener, K.H., W. Kalender, H.O.F. Metzger:
Fast digital recording of x-ray dilution curves: A preliminary evaluation.
Radiology 145 (1982) 545-547
16. Hübener, K.H.:
Computertomographie des Körperstammes.
Thieme, Stuttgart 1981
17. Kalender, W.:
Current CT technology for dynamic CT application: Limitations and further perspectives.
Dynamic Body CT-Scanning in Europe.
Tübingen, 30. - 31.10.1981
18. Kalender, W., G. Linke, M. Pfeiler:
German patent application P 2928825.3, 17. Juli 1979
19. Kruger, R.A., Ch.A. Mistretta, A.B. Crummy, J.F. Sackett, M.M. Goodsitt, S.J. Riederer, T.L. Honk, Ch.G. Shaw, D. Fleming:
Digital K-Edge subtraction angiography.
Radiology 125 (1977) 243-245

20. Meaney, Th.F., M.A. Weinstein, E. Guonocore, W.A. Pavlicek, G.P. Borkowski, J.H. Gallagher, B. Sufka, W.J. MacIntyre:
Digital subtraction angiography of the human cardiovascular system.
Amer. J. Roentgenol. 135,6 (1980) 1153-1160
21. Mistretta, Ch.A., A.B. Crummy, Ch.M. Strother:
Digital angiography: A perspective.
Radiology 139 (1981) 273-276
22. Modic, M.T., M.A. Weinstein, W. Pavlicek, J. Gallagher, P.M. Duchesneau, E. Vuonocore, Th.F. Meaney:
Intravenous digital subtraction angiography: Peripheral versus central injection of contrast material.
Radiology 147 (1983) 711-715
23. Mützel, W.:
Properties of conventional contrast media.
In: Contrast Media in Computed Tomography. Hrsg.: R. Felix, E. Kazner, O.H. Wegener
Excerpta Medica, Amsterdam 1981
24. Novick, A.C., E. Buonocore, Th.F. Meaney:
Digital subtraction angiography for postoperative evaluation of renal arterial reconstruction.
The Journal of Urology 127 (1982) 14-17
25. Ovitt, T.W., P.C. Christenson, H.D. Fisher, M.M. Frost, H. Roehrig, G. Seeley:
Intravenous angiography using digital video subtraction: X-ray imaging system.
Amer. J. Neuroradiol. 1 (1980) 387-390

26. Schad, N., P. Schepke, U. Rohde, H. Schepke, U. Schmid, A. Breit:
Timing of exposure in angiographic computed tomography.
Cardiovasc. Intervent. Radiology 4 (1981) 59-65
27. Seyferth, W., P. Marhoff, P. Zeitler:
Transvenöse und arterielle digitale Videosubtraktionsangiographie
(DVSA).
Fortschr. Röntgenstr. 136,3 (1982) 301-309
28. Seyferth, W., P. Marhoff, E. Zeitler:
Digitale Subtraktionsangiographie (DSA): Diagnostischer Stellen-
wert und Risiko.
Electromedica 2 (1982) 60-68
29. Strother, Ch.M., F.J. Sackett, A.B. Crummy, Ch.A. Mistretta,
D.L. Ergun, C.C. Shaw, R.A. Kruger, Th.A. Duff, L.F. Ramirez,
W.D. Turnipseed:
Intravenous video arteriography of the intracranial vasculature:
Early experience.
Amer. J. Neuroradiol. 2 (1981) 215-218
30. Wende, S. und U. Speck:
Das Kontrastmittelrisiko bei der Computertomographie.
Radiologe 21 (1981) 268-273

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. C. Claussen für die vielfältigen Anregungen und das entscheidende Interesse an der vorliegenden Studie, die in den Jahren 1982/83 am Radiologischen Institut des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin durchgeführt wurde.

Großer Dank gilt Herrn Dr. W. Kalender für die herzliche Zusammenarbeit und die freundliche Unterstützung bei der Bewältigung der technischen Probleme.

Weiterhin danken möchte ich Herrn Dr. Niendorf und Herrn Dr. Weinmann, die mir mit fachlichem Rat bei der Planung der Studie zur Seite standen, und den Mitarbeitern der Radiologischen Klinik, Herrn D. Köhler und Herrn Meuser, neben den Mitarbeitern der Zentralen Foto-Film-Grafik-Abteilung (ZFFG) im Klinikum Charlottenburg.

Lebenslauf

- 20.12.1951 in Hildesheim geboren
Eltern: Christian Pfretzschner
 Gertrud Pfretzschner, geb. Wulf
- 1958 - 1962 Grundschule in Hildesheim
- 1962 - 1970 Gymnasium und Reifeprüfung an der Ricarda-Huch-Schule
 in Hannover
- 1970 - 1972 Apothekenpraktikum
- 1972 - 1976 Studium der Pharmazie und Staatsexamen an der Freien
 Universität Berlin, Approbation als Apothekerin
- 1976 - 1982 Studium der Medizin und Staatsexamen an der FU Berlin,
 Approbation als Ärztin
- seit 1983 Wissenschaftliche Assistentin am Klinikum Charlotten-
 burg der Freien Universität Berlin

